

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

3) 1999/115 B DE

A 61 L

15/44

A 61 L 1510/6

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nl gung schrift
⑪ DE 333240 A1

⑳ Aktenzeichen: P 33 33 240.1
㉑ Anmeldetag: 12. 9. 83
㉒ Offenlegungstag: 28. 3. 85

⑤ Int. Cl. 2:
A 61 K 9/10
A 61 K 31/56
A 61 K 31/48
A 61 K 31/557
A 61 K 31/705
A 61 K 37/02

DE 333240 A1

㉓ Anmelder:
Schering AG, 1000 Berlin und 4709 Bergkamen, DE

㉔ Erfinder:
Oloff, Horst, Dr.; Tack, Johannes-Wilhelm, Dr.;
Windt, Fred; Zimmermann, Ingfried, Dr., 1000 Berlin,
DE

EP 0 137 272

AT 491262

US 5071657

GB 2146526

⑤4 Mittel zur transdermalen Applikation von Arzneimittelwirkstoffen

Ein Mittel zur transdermalen Applikation von Arzneimittelwirkstoffen wird beansprucht, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß der Arzneimittelwirkstoff zu mindestens 50% in einem nicht fließfähigen, physiologisch unbedenklichen Gel gelöst ist, welches in einem vernetzten Siliconelastomeren mikrodispers verteilt ist.

DE 333240 A1

B 12.09.83

- 1 -

3333240

Mittel zur transdermalen Applikation
von Arzneimittelwirkstoffen

B 12.09.83

- 2 -

3333240

Patentansprüche

1. Mittel zur transdermalen Applikation von Arzneimittel-
wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneimittel-
wirkstoff zu mindestens 50 % in einem nicht fließfähigen,
physiologisch unbedenklichen Gel gelöst ist, welches in
einem vernetzten Siliconelastomeren mikrodispers verteilt
ist.
2. Mittel zur transdermalen Applikation von Arzneimittel-
wirkstoffen gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß der Arzneimittelwirkstoff ein Steroidhormon, eine
Ergot-Verbindung, ein β -Rezeptorenblocker, ein Prosta-
glandin, ein Prostacyclin, ein herzwirksames Glykosid
oder ein pharmakologisch wirksames Peptid ist.
3. Mittel zur transdermalen Applikation von Arzneimittel-
wirkstoffen gemäß Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
daß der Arzneimittelwirkstoff ein Steroidhormon ist.

4. Mittel zur transdermalen Applikation von Arzneimittelwirkstoffen gemäß Patentanspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Gel eine Verdickungsmittel enthalten, gegebenenfalls wasserhaltige Flüssigkeit eines mehrwertigen Alkohols oder mehrwertigen Äthers ist.
5. Mittel zur transdermalen Applikation von Arzneimittelwirkstoffen gemäß Patentanspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das vernetzte Siliconelastomere ein additionsvernetztes Silicon-Kaltelastomere ist.
6. Mittel zur transdermalen Applikation von Arzneimittelwirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß das vernetzte Siliconelastomere eine Netzbogenlänge von 20 bis 500 besitzt.
7. Mittel zur transdermalen Applikation von Arzneimittelwirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß das vernetzte Siliconelastomere eine Netzbogenlänge von 50 bis 250 besitzt.
8. Verfahren zur Herstellung eines Mittels zur transdermalen Applikation von Arzneimittelwirkstoffen gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das arzneimittelhaltige Gel in den zur Bildung des vernetzten Siliconelastomeren erforderlichen Komponenten suspendiert und die erhaltene Suspension vulkanisiert.

B 12 09 83

- 4 -

3333240

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand.

Es ist bekannt, daß die Bioverfügbarkeit von oral oder intravenös applizierten Arzneimittelwirkstoffen oft unbefriedigend ist. In den letzten Jahren versuchte man deshalb, die Bioverfügbarkeit der Arzneimittelwirkstoffe dadurch zu verbessern, daß man diese transdermal appliziert. So wird beispielsweise in der Deutschen Offenlegungsschrift 31 31 610 ein Mittel zur transdermalen Applikation von Glycerintrinitrat beschrieben. Dieses Mittel ist aber nicht geeignet, um feste Arzneimittel geringer Wasserlöslichkeit transdermal zu applizieren, da die Diffusionsgeschwindigkeit dieser Wirkstoffe in einem derartigen Mittel zu gering ist.

Dagegenüber ist das erfindungsgemäße Mittel sehr gut zur transdermalen Applikation auch von festen Arzneimittelwirkstoffen geringer Wasserlöslichkeit sehr gut geeignet.

Als Arzneimittelwirkstoffe, die im Gel gelöst sind können beispielsweise analgetisch-Antirheumatisch wirksame Substanzen mit ulcerogener Nebenwirkung, Antibiotika, Ergot-Verbindungen, ein β -Rezeptorenblocker, ein Prostaglandin, ein Prostacyclin, ein herzwirksames Glykosid, ein pharmakologisch wirksames Peptid oder insbesondere Steroidhormone verwendet werden.

Geeignete Analgetica-Antirheumatica sind beispielsweise Phenylbutazon, Oxyphenylbutazon, Indomethacin, Naproxen, Ibuprofen etc..

Geeignete Antibiotika sind unter anderen die Penicilline, Tetracycline oder Streptomycine.

B 12.09.83

- 5 -

3333240

Geeignete β -Rezeptorenblocker sind beispielsweise das Pindolol, Mepindolol oder das Propranolol.

Geeignete Prostaglandine oder Prostacycline sind beispielsweise das Iloprost oder das Nileprost.

Geeignete herzwirksame Glykoside sind zum Beispiel die Digitalisglykoside oder die Strophanthoside.

Geeignete pharmakologisch wirksame Peptide sind unter anderem die gonadotropinwirksamen Peptide wie das LHRH.

Geeignete Steroidhormone sind insbesondere die Östrogen, Gestagen, androgen oder anabol wirksamen Sexualhormone, wie das Östrogen Östradiol und deren Ester, wie das Valerat Benzoat oder Undecylat, Ethinylestradiol etc., Gestagene wie das Norethisteronacetat, Levonorgestrel, Chlormadinonacetat, Cyproteronacetat, Desogestrel oder Gestoden, Androgene wie das Testosteron und seine Ester (Propionat, Undecylat etc.) und Anabolica wie Methandrostenolon, Nandrolon und dessen Ester.

Die Menge des im Mittel enthaltenden Arzneimittelwirkstoffs ist naturgemäß von dessen Wirksamkeit und dessen Resorbierbarkeit abhängig und muß im Einzelfall in üblicher Weise ermittelt werden.

Gut wasserlösliche Arzneimittelwirkstoffe kann man in Gelen lösen, die aus Wasser und einem Verdickungsmittel bestehen. Da das erfindungsgemäße Mittel vorzugsweise zur transdermalen Applikation von in Wasser schwer löslichen Arzneimittelwirkstoffen bestimmt ist, besteht das zur Lösung des Wirkstoffs

B 12.09.83

- 6 -

3333240

verwendete Gel vorzugsweise aus einem Verdickungsmittel, einem physiologisch unbedenklichen, hochsiedenden organischem Lösungsmittel und gegebenenfalls Wasser.

Die gegebenenfalls wasserhaltigen Lösungsmittel müssen ausreichend lipophil sein um den Arzneimittelwirkstoff zu lösen, andererseits aber auch ausreichend hydrophil sein, um den gewünschten Wirkstofftransport zu ermöglichen. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Dimethylformamid oder vorzugsweise mehrwertige Alkohole oder mehrwertige Äther. Als mehrwertige Alkohole oder mehrwertige Äther seien beispielsweise genannt:

Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykolmonomethyläther, Ethylenglykoldimethyläther, Dimethylisosorbid (=3,6-Dimethoxy-furo[3,2-b]-furan), Diethylenglykol und dessen Äther ("Römp" *), 814,815) oder Polyethylenglykole mit einem Molgewicht bis 600 ("Römp" *), 2750,2751). Die Hydrophilität der Lösungsmittel kann durch Zugabe von Wasser erhöht werden. Andererseits läßt sich die Lipophilität des Lösungsmittels durch Zugabe unpolarer Öle wie zum Beispiel die unter dem Namen Cetiol^(R) bekannten Ester langkettiger Fettsäuren ("Römp" *), 539) erhöhen.

Das erfindungsgemäße Mittel kann selbstverständlich nur dann wasserfreie Lösungsmittel enthalten, wenn das zur Gelbindung erforderliche Verdickungsmittel in diesem quellfähig ist, wie zum Beispiel Carboxymethylcellulose in Dimethylisosorbit. Ansonsten muß dem Lösungsmittel soviel Wasser zugesetzt werden, daß eine Quellung des Verdickungsmittels möglich ist.

Als Verdickungsmittel ("Römpf"*) 3792) werden die in der Galenik zur Gelbildung üblicherweise verwendeten Quellmittel verwendet. Als Verdickungsmittel seien beispielsweise genannt; natürliche organische Verdickungsmittel wie Agar-Agar, Gelatine, Gummi arabicum, Pectine etc., abgewandelte organische Naturstoffe wie Carboxymethylcellulose oder Celluloseäther oder vollsynthetische organische Verdickungsmittel wie Polyacrylverbindung n, Vinylpolymere oder Polyäther. Besonders bevorzugte Verdickungsmittel sind beispielsweise Carbopol^(R) oder Carboxymethylcellulose.

Die Verdickungsmittel werden so dosiert, daß das entstandene Gel nicht mehr fließfähig ist.

*) Dr. Otto-Albrecht Neumüller: Röpps Chemie Lexikon, 7. Auflage, 1972, Franckh'sche Verlagshandlung Stuttgart, Bundesrepublik Deutschland.

B 120983

- 8 -

3333240

Während das den Arzneimittelwirkstoff enthaltende Gel die innere Phase des erfindungsgemäßen Mittels bildet, besteht die Außenphase des Mittels aus einem vernetzten Siliconelastomeren. Als Siliconelastomeres wird vorzugsweise ein additionsvernetztes RTV-System verwendet, was aber nicht ausschließt, daß auch kondensationsvernetzte RTV-Systeme angewendet werden können. Bevorzugt sind Zweikomponentensysteme (Ullmanns Encyklopedie der technischen Chemie, 4. Auflage, Band 21, (1982), Stichwort "Silicone", Seite 511 ff.). Solche Zweikomponentensysteme bestehen beispielsweise aus:

- 1-10 Gewichtsprozent Polydimethylhydrogensiloxan mit einem mittleren Molgewicht von 300 bis 2000
- 1-10 Gewichtsprozent 2,4,6,8-Tetramethyl-2,4,6,8-tetravinyl-cyclotetrasiloxan
- 10-100 ppm Platinkatalysator und vinylendengestopptes Polydimethylsiloxan vom mittleren Molgewicht 3000 bis 20 000.

Es ist üblich zwei Komponenten zu bilden, die erste enthält das Polydimethylhydrogensiloxan und einen Teil des vinylendengestoppten Polydimethylsiloxans.

Die zweite Komponente enthält den Rest des vinylendengestoppten Polydimethylsiloxans das 2,4,6,8-Tetramethyl-2,4,6,8-tetravinylcyclotetrasiloxan und den Katalysator.

Ein geeigneter Platinkatalysator ist beispielsweise das 2,4,6,8-Tetramethyl-2,4,6,8-tetravinyl-cyclotetrasiloxanylplatin.

Durch Variation der Mengenverhältnisse von Polydimethylhydrogensiloxans, vinylendengestopptes Polydimethylsiloxan und 2,4,6,8-Tetramethyl-2,4,6,8-tetravinylsiloxan und Variation der Kettenlänge von Polymethylhydrogensiloxan und vinylendengestopptem Polydimethylsiloxan kann man die Netzgrößenlänge des Siliconelastomeren in weiten Grenzen verändern. Hierdurch gelingt es, erfindungsgemäße Mittel zur transdermalen Applikation von Arzneimittelwirkstoffen mit unterschiedlichsten Diffusionskoeffizienten herzustellen und so jene Mittel bereitzustellen in denen eine optimale Freisetzungsrates des Wirkstoffs erzielt wird.

Der Vernetzungsgrad kann durch Bestimmung der Netzbogenlänge ermittelt werden, indem man das empirisch ermittelte Molekulargewicht zwischen den Vernetzungspunkten (=network chain length) durch das Molekulargewicht einer Siloxaneinheit dividiert. Die empirische Ermittlung des Molekulargewichts zwischen den Vernetzungspunkten kann nach dem in der Publikation von Treloar: The Physics of Rubber Elasticity - Clarendon Press Oxford, 1975, Seite 142 beschriebenen Verfahren erfolgen.

Im allgemeinen ist es sinnvoll, Siliconelastomere mit einer Netzbogenlänge von 20 bis 500 zu wählen, besonders bei Steroidhormonen sind Siliconelastomere mit einer Netzbogenlänge von 50 bis 250 bevorzugt.

Zur Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels werden die Komponenten gemischt mit ein Drittel bis drei Gewichtsteilen des den Arzneimittelwirkstoff enthaltenden Gels innig vermischt, so daß die Gelphase mit einer Tröpfchengröße von ca. 5µ bis 500µ dispergiert ist, und bis 40° C bis 100° C so vulkanisiert, daß Folien von 0,5 bis 5 mm Dicke entstehen.

B 12.09.83

- 10 -

3333240

Der Wirkstofftransport aus dem erfindungsgemäßen Mittel (nachfolgend als "System" bezeichnet) durch seine äußere Grenzfläche in Richtung Haut wird durch den Konzentrationsgradienten C_{is}/C_{as} bewirkt (C_{is} = Konzentration innerhalb, C_{as} = Konzentration außerhalb des Systems) und läßt sich als Funktion der Grenzfläche A , der Zeit t , der Konzentration C_{is} und Diffusionskoeffizienten D beschreiben:

$$Q_t = f(A, t, C_{is}, D)$$

Diese makroskopische Betrachtung ist auch gültig für die mikroskopische Betrachtung der Grenzfläche Gel/Silikon im Inneren des Systems. Durch die Grenzfläche A' der inneren Phase zur äußeren Phase diffundiert wegen des Konzentrationsgradienten der Wirkstoff in Richtung der äußeren Begrenzung des Systems.

Der Diffusionskoeffizient D' des Wirkstoffes in der äußeren Phase, die Länge des Diffusionsweges l und die Größe der Grenzflächen A' zwischen Innen- und Außenphase bestimmen den Wirkstofftransport innerhalb des Systems:

$$q_t = f(A', t, l, D')$$

Die Größe A' ist abhängig von der Tröpfchenverteilung im System und ist durch Einarbeitungsparameter leicht zu beeinflussen. Durch eine Veränderung des Verhältnisses A'/A über einen weiten Bereich, z.B. 25-500, kann somit die Wirkstoffabgabe des Systems verändert werden.

Aus der allgemeinen Funktionsbeschreibung

$$Q_t = f(A'/A, t, C_{is}, D'/D)$$

wird weiterhin deutlich, daß eine Freigabeänderung durch Variation des Diffusionskoeffizienten D' (= Diffusion innerhalb des Systems) erreichbar ist. Die Veränderung des Diffusionskoeffizienten D' wird erreicht durch gezielten Aufbau der Silikonkautschukphase.

Mit steigendem Vernetzungsgrad sinkt das "Freie Volumen" im Netzwerk und steigt der Diffusionswiderstand.

Die einfache Variabilität der Faktoren A' und D' führen zu einem bedeutenden Vorteil gegenüber anderen Systemen: Sie stellen voneinander unabhängige Größen zur Einstellung der Wirkstoffabgabe dar.

Zur Herstellung von Pflastern kann man beispielsweise Scheibchen des erfindungsgemäßen Mittels auf eine aluminiumbeschichtete Trägerfolie aufvulkanisieren, diese um das Mittel herum mit einem Adhäsiv (Haftkleber) versehen und mit einer Schutzfolie versiegeln.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen zur näheren Erläuterung des erfindungsgemäßen Mittels.

Beispiel 1A) Bereitung der wirkstoffhaltigen Gel-Phase:

In einer Mischung aus 22,55 g Glycerin 87 %ig mit 22,55 g Dimethyldiglycol und 5,64 g dest. Wasser werden 300 mg Östradiol-17-valerianat gelöst. Die Lösung wird bei Raumtemperatur mit 1,13 g Carbopol^(R) 934 unter Rühren verdickt. Zur vollständigen Gelbildung sowie zur Einstellung physiologischer pH-Verhältnisse wird mit ca. 1 n Natronlauge auf pH 5,0 eingestellt.

B) Bereitung der Siliconelastomeren-Phase:

In einem vakuumdicht verschließbaren Reaktionsgefäß mit Rühreinrichtung werden 48,80 g vinylendengestopptes Dimethylpolysiloxan (mittleres Molgewicht 6 000), 0,42 g 2,4,6,8-Tetramethyl-2,4,6,8-tetravinyl-tetracyclosiloxan und 2,99 g Polydimethylhydrogensiloxan mit einem mittleren Molgewicht von 350 bis 500 und 15 ppm Platinkatalysator (in Form einer Toluollösung von 2,4,6,8-Tetramethyl-2,4,6,8-tetravinyl-tetracyclosiloxanylplatin) gemischt.

C) Herstellung des Mittels zur transdermalen Applikation von Östradiol-17-valerianat:

Die gemäß A) hergestellte Gelphase wird der Siliconelastomerenphase zugefügt, das Gemisch unter Vakuum (100 torr) 20 Minuten lang mit 1250 Umdrehungen pro Minute gerührt. Dann wird die erhaltene Dispersion in scheibenförmigen Folienformen von 10 cm Oberfläche und 1,5 mm Tiefe bei 60° C eine Stunde lang vulkanisiert.

B 12.09.83

- 13 -

3333240

Beispiel 2

A) Zubereitung der wirkstoffhaltigen Gel-Phase:

In einer Mischung aus 8,5 g Dimethyldiglycol, 8,5 g Cetiol^(R) HE, 4,0 g dest. Wasser 20,0 g Glycerin 87 %ig, 1,0 g Polyglycol MG 400 und 3,0 ml Pufferlösung pH 9,0 werden 500 mg Testosteron gelöst. Die Lösung wird mit 0,85 g Carbopol^(R) 934 unter Rühren verdickt.

B) Bereitung der Siliconelastomeren-Phase:

In einem vakuumdicht verschließbaren Reaktionsgefäß mit Rühreinrichtung werden 51,37 g vinylendengestopptes Dimethylpolysiloxan (mittleres Molgewicht 6 000), 0,93 g 2,4,6,8-Tetramethyl-2,4,6,8-tetravinyl-tetracyclosiloxan und 0,914 g Polydimethylhydrogensiloxan mit einem mittleren Molgewicht von 350 bis 500 und 15 ppm Platinkatalysator (in Form einer Toluollösung von 2,4,6,8-Tetramethyl-2,4,6,8-tetravinyl-tetracyclosiloxanylplatin) gemischt.

C) Herstellung des Mittels zur transdermalen Applikation von Testosteron:

Die gemäß A) hergestellte Gelphase wird der Siliconelastomerenphase zugefügt, das Gemisch unter Vakuum (100 torr) 20 Minuten lang mit 1250 Umdrehungen pro Minute gerührt. Dann wird die erhaltene Dispersion in scheibenförmigen Folienformen von 10 cm Oberfläche und 1,5 mm Tiefe bei 60° C eine Stunde lang vulkanisiert.

B 12.09.83

- 14 -

3333240

Beispiel 3

A) Zubereitung der wirkstoffhaltigen Gel-Phase:

In einer Mischung aus 10,68 g Glycerin wasserfrei, 49,9 g Cetiol^R) HE, 8,93 g dest. Wasser werden 0,8 g Östradiol gelöst. Diese Lösung wird mit 1,84 g Carbopol^(R) 934 unter Rühren verdickt. Zur Verbesserung der Gelstruktur und zur Einstellung physiologischer Bedingungen wird mit ca. 1 n Natronlauge auf pH 5,0 eingestellt.

B) Bereitung der Siliconelastomeren-Phase:

In einem vakuumdicht verschließbaren Reaktionsgefäß mit Röhreinrichtung werden 82,40 g vinylendengestopptes Dimethylpolysiloxan (mittleres Molgewicht 6 000), 0,42 g 2,4,6,8-Tetramethyl-2,4,6,8-tetravinyl-tetracyclosiloxan und 2,99 g Polydimethylhydrogensiloxan mit einem mittleren Molgewicht von 350 bis 500 und 15 ppm Platinkatalysator (in Form einer Toluollösung von 2,4,6,8-Tetramethyl-2,4,6,8-tetravinyl-tetracyclosiloxanylplatin) gemischt.

C) Herstellung des Mittels zur transdermalen Applikation von Östradiol:

Die gemäß A) hergestellte Gelphase wird der Siliconelastomerenphase zugefügt, das Gemisch unter Vakuum (100 torr) 20 Minuten lang mit 1250 Umdrehungen pro Minute gerührt. Dann wird die erhaltene Dispersion in scheibenförmigen Folienformen von 10 cm Oberfläche und 0,9 mm Tiefe bei 60° C eine Stunde lang vulkanisiert.

Beispiel 4

A) Zubereitung der wirkstoffhaltigen Gel-Phase:

In einer Mischung aus 5,0 g dest. Wasser, 5,0 g Glycerin wasserfrei und 15,0 g Dimethyldiglycol werden unter leichter Erwärmung (ca. 45° C) 5,0 g Polyglycol MG 6000 gelöst.

Nach Abkühlung werden 0,1 g mikrokristalline Lisurid-Base eingearbeitet, es bleiben 30 % des Wirkstoffes ungelöst.

Der Ansatz wird mit 1,0 g Carbopol^(R) 934 unter Rühren verdickt und mit ca. 1 n Natronlauge auf pH 5,0 eingestellt.

B) Bereitung der Siliconelastomeren-Phase:

In einem vakuumdicht verschließbaren Reaktionsgefäß mit Röhreinrichtung werden 56,91 g vinylendengestopptes Dimethylpolysiloxan (mittleres Molgewicht 6 000), 0,09 g 2,4,6,8-Tetramethyl-2,4,6,8-tetravinyl-tetracyclosiloxan und 1,04 g Polydimethylhydrogensiloxan mit einem mittleren Molgewicht von 350 bis 500 und 15 ppm Platinkatalysator (in Form einer Toluollösung von 2,4,6,8-Tetramethyl-2,4,6,8-tetravinyl-tetracyclosiloxanylplatin) gemischt.

C) Herstellung des Mittels zur transdermalen Applikation von Lisurid-Base:

Die gemäß A) hergestellte Gelphase wird der Siliconelastomerenphase zugefügt, das Gemisch unter Vakuum (100 torr) 20 Minuten lang mit 1250 Umdrehungen pro Minute gerührt. Dann wird die erhaltene Dispersion in scheibenförmigen Folienformen bei 60° C eine Stunde lang vulkanisiert.

12.09.83

- 16 -

3333240

Beispiel 5

A) Zubereitung der wirkstoffhaltigen Gel-Phase:

In 49,52 g Dimethylisosorbid (DMI, Hersteller: Atlas-Chemie, D-4300 Essen) werden 2,76 g Östradiol gelöst.

Unter Rühren werden 2,72 g Hydroxypropyl-Cellulose (Klu-cel^(R) GF) (Hersteller: Herkules GmbH, D-2050 Hamburg) eingetragen. Nach 4 Stunden Rühren bei Raumtemperatur resultiert ein Gel.

B) Bereitung der Siliconelastomeren-Phase:

In einem vakuumdicht verschließbaren Reaktionsgefäß mit Röhreinrichtung werden 47,14 g vinylendengestopptes Dimethylpolysiloxan (mittleres Molgewicht 6 000), 0,55 g 2,4,6,8-Tetramethyl-2,4,6,8-tetravinyl-tetracyclosiloxan und 2,31 g Polydimethylhydrogensiloxan mit einem mittleren Molgewicht von 350 bis 500 und 15 ppm Platinkatalysator (in Form einer Toluollösung von 2,4,6,8-Tetramethyl-2,4,6,8-tetravinyl-tetracyclosiloxanylplatin) gemischt.

C) Herstellung des Mittels zur transdermalen Applikation von Östradiol:

Die gemäß A) hergestellte Gelphase wird der Siliconelastomerenphase zugefügt, das Gemisch unter Vakuum (100 torr) 20 Minuten lang mit 1250 Umdrehungen pro Minute gerührt. Dann wird die erhaltene Dispersion in scheibenförmigen Folienformen von 10 cm Oberfläche und 0,5 mm Tiefe bei 60° C eine Stunde lang vulkanisiert.